

УДК 616-092 + 616-091 + 616(071)

РОЛЬ СИНТОКСИЧЕСКИХ И КАТАТОКСИЧЕСКИХ ПРОГРАММ АДАПТАЦИИ ПРИ КРИОТРАВМАХ СИЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ**¹Дармограй В.Н., ²Морозов В.Н., ¹Дармограй С.В., ¹Акульшина Е.В.***¹ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: e.akulshina@rzgmu.ru;**²ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, Тула, e-mail: mbd2@rambler.ru*

Изучена роль синтоксической (СПА) и кататоксической (КПА) программ адаптации в течении крио-повреждений различной интенсивности (отморожения II–IV степени) в клинике на 120 больных, а также в лабораторных условиях на 160 крысах. Показано, что введение синтоксинов (фертильные факторы, плацентарные белки, фитостероиды, спиртовые экстракты из различных насекомых и др.) вызывает поддержание гомеостаза, а кататоксины – энантиостаза, с соответствующими глубокими изменениями многих биохимических показателей организма (концентрации малонового диальдегида, гидроперекисей липидов, ацетилхолина, катехоламинов, гепарина). Состояние этих реципрокно связанных адаптивных систем выражается предложенным нами коэффициентом КАСПА (коэффициент активности систем синтоксических программ адаптации). Таким образом, КПА приводит к удалению тканей при сильном криовоздействии, а СПА – к торможению некротических расстройств.

Ключевые слова: синтоксическая и кататоксическая программы адаптации, диверсификация результатов, применение их при криоповреждениях

THE ROLE OF SINTOCTICAL AND KATATOCTICAL PROGRAMS OF ADAPTATION WITHIN THE CRYODAMAGE OF STRONG INTENSITY**¹Darmogray V.N., ²Morozov V.N., ¹Darmogray S.V., ¹Akulshina E.V.***¹State Federal Budget Educational Institution of Higher Vocational Education «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, e-mail: e.akulshina@rzgmu.ru;**²Federal State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education «Tula State University» of the Ministry of Education of the Russian Federation, Tula, e-mail: mbd2@rambler.ru*

The role of sintoactical (SPA) and katatoactical (KPA) programs of adaptation within cryodamage of varying intensity (grade 2–4 of frostbiting) was studied in the clinic with 120 patients, as well as in the laboratory with 160 rats. It was shown the influence of the introduction of sintoksinovs (fertility factors, placental proteins fitoehkdisteroides, alcoholic extracts of various insects, etc.) on the maintenance of homeostasis and katatoksins – enantiostaz with relevant profound changes in many of the body's biochemical parameters (concentration of malondialdehyde, lipid hydroperoxide, acetylcholine, catecholamines, heparin). The status of these reciprocally related adaptive systems is expressed by proposed coefficient CASPA (coefficient of activity of the sintoactical adaptation programs systems). Thus, the KPA leads to the removal of tissue with a strong cryotherapy and SPA – to inhibit necrotic disorders.

Keywords: sintoactical and katatoactical adaptation programs, diversification of the results, applying of the results within cryodamage

Отморожения являются важной и далеко не разрешённой проблемой современной медицины в мирное и военное время. Для нашей страны, обширные территории которой расположены в северных широтах, проблема действия низких температур особенно важна. Поэтому в плане изучения механизмов развития криоповреждений большую актуальность приобретает изыскание возможностей регуляции [2, 1] этого патологического процесса.

Цель исследования – рассмотрение тонких механизмов двух программ адаптации: синтоксической и кататоксической [1], которые включаются при повреждении различной интенсивности и приводят к восстановлению гомеостаза (раздражители слабые или средней силы) или энантиостаза (действие сильных раздражителей).

В течение длительного времени мы проводили экспериментально-клиническое изу-

чение эффектов экдизона и его растительных аналогов гормонов линьки и метаморфоза членистоногих на различных уровнях биологической организации млекопитающих, в результате чего показано, что уже наногаммовых количествах эти соединения вызывают широкий диапазон выраженных фармакологических эффектов. Мы выделяли эти соединения из многих растений семейства гвоздичные, таких как волдырник ягодный (*Cucubalus bacciper* L.), смолёвки татарской (*Silene tatarica* L.) и других видов [3].

Установлено, что существует группа веществ, на фоне введения которых действие сильных стрессов (холод, травма и др.) не приводит к повреждениям, характерным для данной патологии. Не отмечается при этом классических симптомов стресса [4]. В указанную группу вошли фертильные факторы и плацентарные белки

(α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), трофобластический- β 1-гликопротеид (ТБГ), плацентарный лактоген человека (ПЛЧ) и др.), спиртовые экстракты из различных насекомых, фитоэкдистероиды и др. [4,5]. Аналогичные свойства проявили фармакологические препараты, блокирующие адренореактивные структуры гипоталамуса (пирроксан, бутироксан и др.) [5]. Блокада адренореактивных структур реципрокно приводит к активации холинореактивных структур гипоталамуса. Возбуждение последних, под влиянием указанных веществ, запускает целый каскад определённых вегетативных реакций, проявляющихся активацией антиоксидантных, антисвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии (вероятно, еще и другими механизмами), что препятствует классическим проявлениям стресса, названные нами синтоксическими программами адаптации. Нашими исследованиями установлено, что важная роль в осуществлении адаптивных реакций принадлежит вентромедиальному ядру гипоталамуса. Выявлена обратная зависимость между активностью вентромедиального ядра гипоталамуса и включением синтоксических программ адаптации [4]. Чем выше стимуляция этой структуры, тем менее активны проявления синтоксических программ адаптации. Напротив, снижение активности вентромедиального ядра гипоталамуса (за счет фармакологической блокады, разрушения или незрелости) приводит к резкой активации синтоксических адаптивных программ. Этим обстоятельством, видимо, и объясняется устойчивость новорожденных животных к действию криотемператур, которое не приводит к развитию отморожения. Отморожение происходит на 8–14 день после рождения, когда созревает вентромедиальное ядро гипоталамуса [4, 5].

Эти явления невозможно объяснить с позиции теории стресса. Синтоксин и кататоксин являются веществами находящимися в организме животных и растений, действие которых направлено на поддержание гомеостаза или энантиостаза. Недостаточное выделение синтоксина в организме животных (АМГФ, ТБГ и др.) сопровождается соответствующими патологическими процессами (например, развитием плацентарной недостаточности) и введение синтоксина приводит к нормализации патологического процесса.

Экспериментальные исследования показали, что введение синтоксина сопровождается активацией синтоксических (активация антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии), а введение кататоксина приводит к активации кататоксических программ адаптации (депрес-

сия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноактивации).

Материалы и методы исследования

Для изучения степени включения синтоксических и кататоксических программ адаптации при нанесении криотравмы были проведены эксперименты на 160 крысах, а также клинические наблюдения за 120 больными с отморожениями II–IV степени. Криотравма сильной интенсивности вызвалась распылением хлорэтила на тазовые лапки крыс до снижения температуры стоп $-7,4 \pm 0,06^\circ\text{C}$ с развитием отморожения $3,5 \pm 0,01$ степени и мутиляцией тканей на 5-6 сутки наблюдения. У всех животных в разные сроки после согревания (20 мин, 2 и 4 ч, 1, 2, 5 и 10 суток) в крови, оттекающей из зоны криотравмы, исследовали состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, а также обмен биологически активных аминов по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems Boehringer» с использованием реактивов фирмы «Mannheim». У животных также исследовали артериальное давление и записывали электрокардиограмму во II стандартном отведении.

Коэффициент активности синтоксических программ адаптации (КАСПА) рассчитывали следующим образом:

$$\text{КАСПА} = \frac{\text{Aat} - \text{III} \% + \text{Aaoa} \% + \text{Cax} \% + \text{Cigm} \%}{\text{Ca2mg} \% + \text{Cmда} \% + \text{Ccx} \% + \text{CigA} \%},$$

где Aat-III – активность антитромбина III в%; Aaoa – общая антиокислительная активность плазмы в%; Cax – концентрация ацетилхолина в крови в нмоль/л; Cigm – концентрация иммуноглобулина М в крови; Ca2mg – концентрация α_2 -макроглобулина в мкмоль/л; Cmда – концентрация малонового диальдегида в мкмоль/л; Ccx – концентрация катехоламинов в мкг/л; CigA – концентрация иммуноглобулинов А в мкмоль/л.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что сильная криотравма проявляется фазовыми изменениями артериального давления с изменением чувствительности сосудистой стенки к прессорным и депрессорным аминам. В начале действия раздражителя отмечается повышение артериального давления с последующим снижением его со $100,0 \pm 0,9$ до $75,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. и повышением реактивности сосудистой стенки к экзогенно вводимым медиаторам нервной системы в первые минуты после согревания с дальнейшим снижением реактивности и уменьшением артериального давления, характерного для шоковой реакции. В момент нанесения сильной криотравмы отмечалась активация адренергических структур мозга с одновременной депрессией холинергических структур, показателем которого является снижение концентрации норадреналина в структурах подбугорья с $0,59 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,01$ нмоль/г и увеличением концентрации ацетилхолина с $8,6 \pm 0,16$ до

9,5 ± 0,14 нмоль/г с противоположными сдвигами в циркулирующей крови.

Возникающая депрессия холинореактивных и активация адренореактивных механизмов подбурья способствует включению кататоксических программ адаптации с переходом на новое функциональное состояние, направленное на защиту от поступления в общую циркуляцию токсических веществ. Повышение концентрации катехоламинов в крови сопровождается различного рода альтерационными процессами на мембранах, особенно при активации перекисного окисления липидов, проявляющееся увеличением концентрации гидроперекисей липидов с 1,3 ± 0,07 до 2,3 ± 0,09 ОЕ/мл, малонового диальдегида с 0,65 ± 0,06 до 1,21 ± 0,07 мкмоль/л с угнетением общей антиокислительной активности с 25,5 ± 1,4 до 12,8 ± 1,04% и каталазы. Возникающее угнетение холинэргических и антиокислительных систем сопровождается депрессией антисвертывающих механизмов крови, перестройкой гемостаза, коагуляционной системы на локальное тромбообразование за счет повышения активности адренореактивных структур мозга, сопровождающаяся спазмом сосудов в зоне криотравмы и последующим их тромбозом. На депрессию противосвертывающих механизмов крови указывало снижение концентрации гепарина с 0,50 ± 0,03 до 0,23 ± 0,02 Е/мл, антитромбина III с 90,5 ± 1,36 до 55,0 ± 2,23 и плазмينا с 11,0 ± 0,65 до 2,7 ± 0,42 мм², при этом, такой интегративный показатель, как КАСПА, в процессе развития холодовой травмы снижался с 1,03 ± 0,01 до 0,30 ± 0,01 через 4 часа после согревания и до 0,21 ± 0,01 через 1 сутки, возвращаясь к исходным величинам после мутиляции конечностей до 0,93 ± 0,02. Данный показатель указывает на доминирование кататоксических программ адаптации с реципрокным снижением синтоксических.

Время свертывания крови при нанесении сильной холодовой криотравмы снижалось с 135,5 ± 5,41 до 58,8 ± 3,62 с через 1 сутки. Наряду с потреблением факторов противосвертывающей системы крови отмечалось и потребление тромбоцитов. Их концентрация уменьшилась с 468,3 ± 6,1·10⁹ до 380,0 ± 5,77·10⁹/л с резким возрастанием их адгезивности с 19,0 ± 0,89 до 49,0 ± 3,63%. На торможение фибринолиза указывало повышение концентрации антиплазминов (α2-макроглобулина с 3,8 ± 0,11 до 6,3 ± 0,19 мкмоль/л и α1-антитрипсина с 36,6 ± 1,45 до 60,0 ± 1,76 мкмоль/л). Предварительное введение фитоэкид-стероидов, активирующих синтоксические программы адаптации, способствовало снижению тяжести некротических расстройств за счет повышения активности антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови.

Сильная криотравма выявляла стационарное состояние энантиостатических механизмов, которые характеризуются депрессией холинореактивных, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, приводящих к нарушению кровообращения в зоне криотравмы с последующим удалением криоповрежденных тканей. На возникающие некротические процессы в зоне криовоздействия указывала и повышенная активность сывороточных ферментов. Активность лактатдегидрогеназы возрастала с 560,0 ± 20,5 до 1060,0 ± 66,9 Е/л и креатинфосфокиназы – с 1110,0 ± 87,6 до 3240,0 ± 305,4 Е/л.

Криотравма у больных площадью более 5% в реактивный период сопровождалась включением кататоксических программ адаптации с активацией адренореактивных структур мозга, депрессией холинореактивных, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза. Возрастало количество Т-лимфоцитов (CD3+) с 1,37 ± 0,14 до 2,73 ± 0,10·10⁹/л и увеличивалась концентрация лимфоцитов (CD20+) с 0,18 ± 0,01 до 0,52 ± 0,01·10⁹/л. Резко возрастала концентрация естественных киллеров (CD16+) с 0,27 ± 0,02 до 0,76 ± 0,04·10⁹/л с одновременным снижением концентрации Т-супрессоров (CD8+) с 0,53 ± 0,01 до 0,26 ± 0,01·10⁹/л и увеличением концентрации Т-хелперов (CD4+) с 0,39 ± 0,02 до 1,14 ± 0,01·10⁹/л, что отражалось на выработке иммуноглобулинов G и A и состоянии неспецифической иммунной резистентности (увеличение процесса фагоцитоза, индекса стимуляции, НСТ- и ЛКБ-тестов). Повреждение криоохлажденных тканей иммунной системой сказывалось и на изменении активности сывороточных ферментов, таких как ЛДГ и КК. ЛДГ в реактивный период возросла с 410,1 ± 20,7 до 870,0 ± 45,6 Е/л и КК с 130,0 ± 14,4 до 990 ± 42,2 Е/л.

Выводы

Таким образом, включение кататоксических программ адаптации направлено, прежде всего, на удаление тканей, подвергшихся криовоздействию. Активация синтоксических программ адаптации направлена на сопереживание с холодным раздражителем и, как следствие, на торможение некротических расстройств.

Список литературы

1. Герасименко Н.И. Клиника и лечение отморожений. – М.: Медгиз, 1950. – 164 с.
2. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
3. Дармограй В.Н. Фармакогностическое изучение некоторых видов семейства гвоздичные и перспективы использования их медицинской практикой: дис. ... д-ра фарм. наук в форме науч. док. – Рязань, 1996. – 92 с.
4. Котельников В.П. Нейрогуморальные механизмы адаптации к криотравме (отморожению) / В.П. Котельников, В.Н. Морозов // Вестник РАМН. – 1992. – № 11–12. – С. 51–57.
5. Программы адаптации в эксперименте и клинике / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев, В.Н. Дармограй и др. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2003. – 284 с.